

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

227

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gaston ARNAUD

Né le 27 avril 1909, à Aïn-Témouchent (Algérie)

Contribution à l'Étude
des Troubles de la Glycorégulation
chez les Basedowiens

Président : M. MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gaston ARNAUD

Né le 27 avril 1909, à Aïn-Témouchent (Algérie)

Contribution à l'Étude
des Troubles de la Glycorégulation
chez les Basedowiens

Président : M. MARCEL LABBÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTIN.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
HARVIER.		VELTER.	
LIAN.			
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Cochin
Professeur de Clinique médicale à la Faculté
de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et qui nous a fait le très grand hon-
neur d'en accepter la présidence. Hommage
de respectueuse gratitude.*

A M. LE DOCTEUR PIERRE UHRY

Chef de Clinique

*Qui nous a aidé de ses conseils. Témoi-
gnage de vive reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS

Contribution à l'Étude
des Troubles de la Glycorégulation
chez les Basedowiens

Introduction.

On a signalé depuis longtemps des anomalies du métabolisme des hydrates de carbone chez les Basedowiens, mais leur fréquence et leur caractère sont l'objet de divergences nombreuses. Le trouble glycorégulateur paraît incontestable si aux cas de diabète-maladie de Basedow associés on ajoute les résultats obtenus chez les hyperthyroïdiens soumis aux épreuves d'hyperglycémie provoquée et d'hypoglycémie provoquée. Le mécanisme de ce trouble glycorégulateur n'est pas encore complètement élucidé et les différentes théories proposées n'expliquent qu'imparfaitement le mode d'action de l'hyperthyroïdisme sur le taux de la glycémie.

Après avoir montré la coexistence possible de diabète et de maladie de Basedow et les particularités de l'évolution de cette association morbide, nous indiquerons les principales recherches cliniques et expérimentales qu'elle a suscitées.

Puis nous montrerons que si le Basedowien

est quelquefois seulement diabétique, il présente presque toujours un trouble glycorégulateur décelé par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et par l'épreuve d'hypoglycémie provoquée.

On peut en déduire quelques règles thérapeutiques, mais il est difficile d'expliquer le mécanisme du retentissement thyro-pancréatique.

Goitre exophtalmique et diabète.

HISTORIQUE.

L'association du diabète avec le goitre exophtalmique fut signalée pour la première fois par Dumontpallier en 1867, puis par Brunton en 1874, Hartmann en 1878. De nombreuses observations contribuent à établir l'existence d'une parenté morbide entre ces deux affections. Après Chinstech, Strauss, Deniot, des cas de glycosurie chez les Basedowiens furent rapportés par Souques et Marinesco. Successivement Bettmann, Pierry, Souques indiquent la coexistence possible de maladie de Basedow et d'un diabète véritable pouvant aboutir au coma. L'étude de cette association morbide fut poursuivie par Pitres, Barnes, Manby, Murray, Ewald, Sattler qui publia le premier travail d'ensemble sur ce sujet en 1909, Parisot, Gastaud, M. Labbé, Marañon et depuis la guerre par de nombreux auteurs américains. En 1919, M. Labbé en publie 5 observations et pose la question du diabète thyroïdien.

ETIOLOGIE.

Comme conditions étiologiques Gastaud invoque le rôle des émotions, celui du bacille de Koch. L'existence de l'une ou l'autre des deux affections chez différents membres d'une même famille (Manby, Winter, Pribram, Diénot, Gastaud) fait penser à une prédisposition familiale possible.

FRÉQUENCE.

La fréquence de l'association diabète-maladie de Basedow est variable. Joslin la rencontre 75 fois sur une série de 5.790 diabétiques et 5.908 hyperthyroïdiens soit dans 1,5 % des cas environ. Wilder note 1 diabète pour 100 Basedowiens, Marañon 3 pour 100 sans compter les glycosuries simples. Gilbert-Dreyfus rassemble 5 observations de diabète vrai et 7 cas de glycosurie permanente ou intermittente. Parmi 1.900 diabétiques vrais, Carrasco-Formiguera compte 30 hyperthyroïdiens.

D'après les statistiques de Joslin et Lahey, de Wilder, c'est le goitre basedowifié qui s'accompagne le plus souvent de diabète et non le goitre basedowien primitif. Mais il semble bien qu'il faille tenir compte de l'âge des malades et de son rôle dans le déclenchement du diabète.

Le plus souvent le début se fait par l'hyperthyroïdie (65 % des cas pour Holst, 85 % pour

Wilder et Joslin). Pourtant dans 2 observations de M. Labbé et Gilbert-Dreyfus le diabète était apparu le premier. Enfin le début des deux affections paraît quelquefois simultané : 1 fois sur 52 (Fitz), 3 fois sur 12 (Wilder), 15 fois sur 100 (Holst). Exceptionnellement, certains auteurs auraient vu apparaître le diabète après thyroïdectomie partielle. Dans ces cas, certainement très rares, il est difficile de donner une interprétation.

Dans les cas typiques, il y a coexistence des signes d'hyperthyroïdisme avec métabolisme basal plus ou moins élevé et des signes de diabète simple ou avec dénutrition azotée et acidose. Dans ces derniers cas, on trouverait un métabolisme basal moins élevé qu'on le pensait (parce que, d'après Wilder, l'acidose tendrait à l'abaisser) mais cependant en général plus élevé que pour un hyperthyroïdisme isolé (Goslin).

Le trouble glycorégulateur présente tous les degrés de gravité possible depuis la simple glycosurie jusqu'au diabète grave. On peut voir en effet :

1^o un trouble glycorégulateur léger qui ne peut être révélé que par l'épreuve de la glycosurie alimentaire. Les Basedowiens soumis systématiquement à cette épreuve ont présenté quelquefois une glycosurie alimentaire, le pourcentage variant avec les auteurs : 5 fois sur 8 cas (Chvosteck), 3 fois sur 17 (Strauss), 1 sur 36 (Dienot), 1 sur 8 (Parisot).

2° un diabète modéré marqué par une glycosurie légère, transitoire, intermittente ;

3° un diabète avec acidose intermittente se manifestant seulement par poussées, cette acidose pouvant d'ailleurs devenir permanente par la suite ;

4° enfin, un diabète grave avec dénutrition et acidose dont l'évolution progressive peut aboutir au coma diabétique. Dans ces formes graves, la mort peut résulter du coma acidotique ou du collapsus cardiaque avec acidose : les symptômes sont quelquefois intriqués et la cause de la mort difficile à définir.

L'acidose n'est quelquefois pas en rapport avec le degré du trouble glycorégulateur, mais on est frappé par la facilité avec laquelle le diabète des Basedowiens se complique d'acidose. Cela tient peut-être au trouble du métabolisme azoté qui fait partie habituellement du goitre exophtalmique.

EVOLUTION SPONTANÉE.

Assez souvent, lorsqu'on assiste à l'évolution spontanée, on remarque que les poussées évolutives du diabète sont en rapport avec celles du goitre exophtalmique.

A cet égard, la malade observée en 1919 par M. Labbé était caractéristique. Les crises d'hyperthyroïdisme avec exagération de la tachycardie, des pulsations du goitre, de la diarrhée, s'accompa-

gnaient d'une forte polyurie, d'une élévation de la glycosurie et d'une poussée d'acidose traduisant la crise diabétique. Puis crise diabétique et crise basedowienne cessaient ensemble.

OBSERVATION IV.

M^{me} Fert... a eu une jaunisse dans l'enfance. A l'âge de 20 ans, à la suite d'une grossesse, se développe un goitre. Dans la suite, deux autres grossesses sans accidents. A l'âge de 50 ans, on trouve dans ses urines une glycosurie de 3 gr. qui disparaît spontanément, puis reparaît et s'installe définitivement.

A l'âge de 54 ans, elle a des crises de palpitations violentes accompagnées d'une polyurie abondante de 4 litres avec une glycosurie de 320 gr. ; au bout de quelques jours, sans l'intervention d'aucun régime, la polyurie tombait à 2 litres avec 166 gr. de sucre.

Pendant l'été 1913, elle est suivie par le Dr Porges ; elle a à ce moment une glycosurie de 42 gr. et une excrétion uréique de 19 gr. Survient alors une crise de tachycardie paroxystique avec 140 pulsations, suivie d'une glycosurie de 102 gr. avec une excrétion de 48 gr. d'urée par jour.

En novembre 1913, je constate un goitre peu développé, animé de battements, une tachycardie modérée (88 pulsations), une hypertension artérielle (Pachon 20—10). La malade se plaint de bouffées de chaleur ; elle n'a ni exophthalmie, ni tremblement. Les réflexes rotuliens sont normaux. Le foie est hypertrophié, non douloureux ; la

digestion est bonne ; la malade a des crises de faim. La glycosurie est de 60 gr. avec un régime pauvre en hydrates de carbone ; il n'y a pas de réaction d'acidose.

J'institue alors un régime mixte avec 40 gr. d'hydrates de carbone et une série de traitements médicamenteux.

Le 19 novembre, après le traitement par la valériane, la glycosurie est de 47 gr.

Le 29 novembre, après le traitement par l'iodomaisine, la glycosurie est de 29 gr.

Le 9 décembre, après le traitement par le KBr et la spartéine, elle a de la diarrhée, une fatigue profonde, une augmentation de la glycosurie à 120 gr. ; les urines contiennent de l'acétone et de l'acide diacétique ; le goitre est animé de forts battements, le pouls est monté à 104 et 128.

Le 12 décembre, après traitement par la valériane, la glycosurie retombe à 70 gr.

Le 26 décembre, après le traitement par l'hématoéthYROIDINE (2 à 4 c. par jour), la glycosurie est à 60 gr.

Le 30 décembre, après traitement par l'iodomaisine, la glycosurie est à 45 gr.

Le 31 janvier, après traitement par l'hématoéthYROIDINE, la glycosurie est à 81 gr.

Le 5 février, après traitement par la valériane, la glycosurie est à 54 gr.

Le 28 février, après traitement par l'iodomaisine, la glycosurie est à 37 gr.

Le 28 mars, l'état général est un peu meilleur. La glycosurie a dans l'ensemble, un peu diminué. Les essais de cures de légumineuses et de farine d'avoine durant 3 jours, l'ont augmentée passagèrement (160 gr. et 122 gr.) ; la

cure de lait par contre, l'a fait tomber à 36 gr. Les urines présentent une forte réaction de Gerhardt et de Legal ; peut-être une crise de diarrhée que la malade vient d'avoir en est-elle la cause ? La tachycardie persiste à 110.

Entre temps se sont produites deux crises de tachycardie avec 150 pulsations, accompagnées d'une polyurie de 2 litres, d'une glycosurie montant à 100 gr. et d'une excretion uréique de 44 gr. Ces crises, survenues sans cause, durent 2 à 3 jours.

Le 13 avril, après le traitement par le salicylate de soude, la glycosurie est à 30 gr.

Le 19 avril, après 3 jours de fièvre légère, la glycosurie est montée peu à peu à 92 gr.

Le 1^{er} mai, après traitement par l'iodomaisine, la glycosurie est à 25 gr. Les palpitations ont diminué ; la malade se sent plus forte ; l'acidose a diminué, il n'y a plus de traces de diacéturie.

Le 22 mai, après le traitement par la quinine (0,25 à 1 gr.) la glycosurie est à 39 gr.

Le 18 juin, après le traitement par l'iodomaisine, la glycosurie est à 48 gr. Il n'y a pas eu de crises de palpitations depuis assez longtemps.

Fitz, Merklen, Wolff et Kayser, Wilder et John, insistaient également sur le fait que les poussées thyroïdiennes aggravent le diabète et hâtent l'installation du coma.

Mais, il ne saurait toujours être question de parallélisme de l'évolution, qui parfois n'est pas apparent et qui lorsqu'il existe n'est décelable qu'au

cours des paroxysmes de la maladie et jamais durant les périodes de repos de celle-ci.

D'après John, la double affection peut disparaître, dans quelques cas, aux environs de la ménopause.

EVOLUTION THÉRAPEUTIQUE.

Dès 1919, ayant remarqué la concordance possible des poussées évolutives, M. Labbé chercha à obtenir une amélioration du diabète par le seul traitement de la maladie de Basedow. Et il réussit chez deux de ses malades à faire diminuer les palpitations et la tachycardie, à faire baisser la glycosurie, par le traitement iodé qui en même temps améliorait l'hyperthyroïdisme.

De même Rhodenburg a vu un diabétique thyroïdien guérir de son diabète après thyroïdectomie partielle.

O'Day, dans deux cas, a supprimé le diabète par des injections d'eau chaude dans le corps thyroïde et son ablation partielle.

Une augmentation de la tolérance pour les hydrates de carbone est constatée par Buchman, après thyroïdectomie, dans un cas de diabète thyroïdien.

Crile, O'Day ont pu traiter avec succès le diabète après thyroïdectomie subtotale.

Fitz enregistre une amélioration du diabète, 4 fois sur 6, après thyroïdectomie partielle au cours de goîtres toxiques.

Wilder a noté que l'iode agissait favorablement sur le diabète lorsque celui-ci était associé au goitre exophtalmique vrai. Il a remarqué que l'iode n'avait pas d'action sur le diabète isolé, que par ailleurs l'ablation partielle de la thyroïde agissait plus favorablement sur le diabète que la cure iodée, qu'enfin le diabète associé au Basedow était moins sensible au traitement insulinique que le diabète isolé.

Wilder, Forster et Pemberton ont observé un homme de 26 ans, atteint de diabète grave nécessitant 45 unités d'insuline par jour. Il ne présentait pas d'anomalies du fonctionnement thyroïdien, mais à sa demande les auteurs ont pratiqué une thyroïdectomie totale en respectant les parathyroïdes. Le métabolisme basal diminua et la tolérance pour les hydrates de carbone augmenta à peu près parallèlement. Cependant après 6 mois, le diabète n'était qu'amélioré, nécessitant encore un régime strict et de petites doses d'insuline. Les auteurs concluent que si, par ailleurs, on tient compte de la sensibilité au froid et du manque d'énergie apparus après l'opération, le bénéfice n'est guère appréciable et l'on ne peut recommander cette intervention pour traiter le diabète.

Gabrielli obtient une disparition presque complète des troubles de la glycorégulation, chez 4 femmes de 25 à 45 ans atteintes de maladie de Basedow, dès les premières semaines après thyroï-

dectomie subtotale. Mais plus tard, après un an, on pouvait noter de nouveau une tendance à l'hyperglycémie à jeun ou alimentaire, moins prononcée toutefois qu'avant l'opération. Celle-ci n'avait d'ailleurs qu'amélioré les malades : leur métabolisme de base restait entre + 15 et + 20 ‰.

Les résultats ont été plus décevants encore dans une observation récente de Hills, Sharpe et Gay :

Il s'agissait d'une femme de 58 ans légèrement diabétique depuis 3 ans et devenue légèrement hyperthyroïdienne 2 mois auparavant. Durant plusieurs mois, le régime et la dose d'insuline prescrits avaient maintenu le diabète en équilibre. Sans que rien n'ait été changé au traitement l'hyperglycémie et l'acétonurie augmentèrent lorsque la malade apprit qu'on allait l'opérer. La crainte était probablement responsable de cette aggravation du diabète par l'intermédiaire d'une poussée d'hyperthyroïdie et on ne parvint pas à réduire l'hyperglycémie avant la thyroïdectomie, malgré une dose double d'insuline. L'ablation subtotale du corps thyroïde fut pratiquée. La tolérance pour les hydrates de carbone s'abassa alors très nettement. La solution de Lugol n'améliora pas l'état de la malade. 200 à 890 unités d'insuline par jour devinrent, alors nécessaires, comme si l'insuline devenait moins efficace. Cette inhibition ne pouvait être expliquée par l'abaissement du chlorure de sodium sérique puisqu'elle persista lorsque son taux redevint normal. On a signalé l'action des

hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. La selle turcique paraissait normale, bien qu'un peu large. On essaya l'irradiation de l'hypophyse. Entre temps une broncho-pneumonie et une infection urinaire augmentèrent l'acidose et des doses croissantes d'insuline (jusqu'à 890 unités en 24 heures) durent être employées. Une thrombose cérébrale avec hémiplegie et aphasia vinrent encore compliquer les choses. Cependant dès l'amélioration des phénomènes pulmonaires, la tolérance pour les hydrocarbonés devint meilleure et l'état général s'améliora. Lorsque la malade quitta l'hôpital, il lui fallait une dose d'insuline double de celle qui équilibrait son diabète avant la thyroïdectomie.

Joslin et Lahey ont observé une élévation de la tolérance pour les hydrates de carbone après traitement chirurgical du goitre, mais sans que le diabète n'ait jamais guéri complètement.

Enfin, Falta a obtenu l'amélioration nette de la maladie de Basedow et en même temps la disparition de la glycosurie avec le traitement du goitre par les rayons X.

En somme, le traitement médical, radiologique ou chirurgical, malgré quelques contradictions, a souvent paru améliorer à la fois le goitre exophtalmique et le diabète. En réalité cette double action n'est pas toujours facile à mettre en évidence. C'est ainsi que dans un cas qui semblait particulièrement favorable à l'essai; M. Labbé et Gilbert-

Dreyfus essayèrent de mettre en évidence, dans une observation minutieusement étudiée, l'amélioration du diabète par le traitement iodé. Cette amélioration ne fut pas aussi nette qu'on pouvait s'y attendre :

OBSERVATION.

M^{me} Ex..., 52 ans, entre le 5 mars 1928 dans le service du professeur Marcel Labbé, pour une maladie de Basedow avec diabète associé.

Le début du diabète remonte à 2 ans environ ; il a été marqué par une augmentation rapide de l'appétit et de la soif et une polyurie de 3 litres. Mais, c'est il y a 6 mois seulement que la constatation de la glycosurie et d'une acidose légère a permis de rattacher ces troubles à leur origine véritable.

Le syndrome basedowien paraît dater de 2 ans également. A cette époque, le cou de la malade s'est développé, son regard s'est modifié, un tremblement s'est installé et surtout des battements de cœur violents et irréguliers ont attiré son attention. Pas plus que le diabète, la maladie de Basedow n'a été soignée à son début. Lors de l'entrée de M^{me} Ex... dans le service, on note : une polyurie à 3 lit. 200 avec glycosurie à 78 gr. 5, réactions de Legal et Gerhardt fortement positives (corps acétoniques 20 gr.).

Une exophtalmie très prononcée avec signes de Graefe et de Moebius et pigmentation des paupières, à laquelle s'ajoute un xanthélasma bilatéral typique (lequel a été ultérieurement très amélioré par la cryothérapie du

D^r Lortat-Jacob) ; une tachycardie à 110 avec éréthisme cardiaque et légère arythmie extrasystolique ; un tremblement variable dans son intensité selon les jours et le nervosisme de la malade ; une hypertrophie bilatérale et symétrique des 2 lobes thyroïdiens sans noyaux adénomateux, sans signes nets d'hyperplasie vasculaire.

L'examen du foie, des poumons, du système nerveux sont négatifs. La tension artérielle est de 12-5 1/2. Rien de particulier dans les antécédents de la malade. Poids : 38 kgr. 600. Taille : 1 m. 51. Métabolisme basal = + 30 %.

Du 5 au 10 mars, M^{me} Ex... est soumise à un régime mixte contenant 122 gr. d'hydrates de carbone préformés, 30 gr. de viande, 100 gr. de pain ordinaire, 1 œuf et 60 gr. de beurre (149 gr. d'hydrates de carbone totaux). La glycosurie reste élevée : 38,5 — 93,06 — 137,5 — 93,06 par 24 heures. La réaction de Gerhardt est toujours fortement positive et l'élimination quotidienne des corps acétoniques oscille entre 34,4 et 18,2.

Le 10 mars, métabolisme basal = 46,29 (+ 32 %).

Du 10 au 20 mars, on adjoint au régime alimentaire peu modifié l'absorption de XL gouttes par jour de la solution de Lugol concentrée (I = 1, KI = 2, eau = 20). La glycosurie se maintient aux mêmes taux : 91,6 — 125 — 86,82 — 105,7 — 84,6 — 117,05 — 82,5 — 137,5 — ; de même l'acétonurie.

Le 17 mars, la réserve alcaline est de 57, 62 volumes de CO², mais le 19 mars le métabolisme basal est tombé à 38,97 (+ 9 %).

Le 20 mars, on suspend la médication iodo-iodurée et

l'on institue une cure insulinique à raison de 40 unités cliniques par jour.

Le 24 mars, l'acidose a disparu. La glycosurie, elle aussi, s'abaisse, elle n'est plus que de 40 gr. 3 le 27 mars, de 35 gr. 44 le 1^{er} avril (malgré un régime comprenant 159 gr. 5 d'hydrates de carbone totaux). Le poids dépasse 40 kgr.

Le 28 mars, le métabolisme basal est de 39,86 (+ 13 %).

Le 1^{er} avril, on abaisse l'insuline à 20 unités cliniques ; malgré la réduction du régime alimentaire à 121 gr. 5 d'hydrates de carbone totaux (85 gr. préformés), des traces d'acétone réapparaissent dans les urines, cependant que la glycosurie persiste à 40 gr. par jour, environ. C'est alors que le 8 avril, on soumet la malade à une cure de légumes verts et que l'on obtient rapidement une disparition totale de la glycosurie, glycosurie qui ne réapparaît pas pendant les semaines suivantes, bien que le régime soit progressivement élargi : 108 gr. 3 d'hydrates de carbone totaux le 15 avril ; adjonction de 50 gr. de pommes de terre le 20, d'un œuf le 22, d'un troisième pain de gluten de 20 gr. le 28 (134 gr. 5 d'hydrates de carbone totaux). Cependant le 24 avril, une nouvelle mesure de métabolisme basal a fourni le chiffre de 50,17 (+ 43 %).

Le 25 avril, tout en maintenant l'insuline à la même dose (20 unités), on fait prendre à la malade XL gouttes de Lugol par jour. Au bout de 9 jours (le 4 mai) le métabolisme basal est de 34,42 (— 1 %) ; une deuxième mesure est pratiquée le 7 mai : 39,4 (+ 12 %).

En même temps (6 mai), on prescrit à la malade 30 gr. de viande et on abaisse son insuline à 10 unités cliniques ;

Dates	H. C. totaux	Glycosurie	C. acétoniques	Traitement		Tolérance aux H de C totaux	Métabolisme basal
				Insuline	Lugol		
6 mars	»	78,56	++	0	0	»	+ 30 %
6-10 mars ..	149	moy. 90,7	moy. 23	0	0	58,3	+ 32 %
10-20 — ..	{ 149 156 156 }	—	moy. 23	0	40 gtes	53	+ 9 %
20-31 — ..	{ 129,5 121,5 }	—	à part. du 24=0	40 u.	0	61,5	+ 13 %
1-7 avril ...	64	—	traces	20 u.	0	52,5	»
8 — ..		—	traces	20 u.	0	31	»

Réalimentation progressive.

15 avril.....	108,3	0	0	20 u.	0	88,3	»
20 —	119,2	0	0	20	0	92,2	»
24 —	129	0	0	20	0	109	+ 43 %
25-4 mai	134,5	0	0	20	40 g.	114,5	— 1 %
7 mai	140,5	0	0	20	40	120,5	+ 12 %
8-12 mai ...	140,5	»	»	10	40	130,5	»
12-15 — ...	140,5	»	»	0	40	140,5	»
15-20 — ...	140,5	moy. 50,7	»	0	0	89,2	»
22-25 — ...	125,5	—	»	0	0	88	+ 26 %
26 mai	140,5	+	»	20	0	»	»

on en vient même le 12 mai à lui supprimer totalement les injections.

Le 16 mai, la glycosurie reparaît (3,50), s'élève le 20 mai à 22 gr. 5, le 21 mai à 50 gr. 76, si bien qu'à partir du 25, des injections de 1 cmc. d'endopancrine sont à nouveau pratiquées et, à nouveau, effacent en 48 heures tout stigmate de diabète.

Le 15 mai, on a supprimé le Lugol, aussi dès le 23, le métabolisme basal s'est-il relevé à 44,27 (+ 26 %).

Cette observation montre que l'iode a amélioré à 2 reprises le goitre exophtalmique, que le régime et l'insuline ont agit efficacement sur le diabète. Mais, elle montre d'autre part que l'insuline n'a pas eu d'action sur la maladie de Basedow et que l'iode n'a influencé favorablement le diabète que tardivement et après une première période d'inefficacité. Cette influence fut incontestable cependant et il semble bien que le diabète n'a pu guérir que grâce à elle.

PATHOGÉNIE.

La fréquence relative de l'association diabète-goitre exophtalmique et le parallélisme de l'évolution des deux maladies avaient amené M. Labbé à penser à l'existence d'un diabète thyroïdien, au cours duquel le trouble de la glycorégulation serait dû au dysfonctionnement thyroïdien et non plus à l'insuffisance de la sécrétion insuliniennne.

Et M. Labbé et Gilbert-Dreyfus admettaient que pratiquement il faut distinguer :

1^o un « diabète thyroïdien » ou diabète fonctionnel de John qui est susceptible de disparaître avec l'hyperthyroïdisme et qui est comparable au diabète hépatique. Un tel diabète, qu'il s'extériorise ou non, existerait chez presque tous les Basedowiens.

2^o un diabète vrai, avec hypoinsulinie, avec participation pancréatique. On ne retrouve des altérations des îlots de Langherhans que dans quelques cas, mais on sait que les lésions anatomiques du pancréas sont inconstantes au cours du diabète et que leur absence ne suffit pas à rejeter le diagnostic d'insuffisance pancréatique interne (M. Labbé). Quand celle-ci précède l'hyperthyroïdisme, on invoque un dysfonctionnement général de l'organisme (Lépine, Leclercq) ou une synergie pluriglandulaire (M. Labbé). Le plus souvent, elle succède aux troubles thyroïdiens et alors, il semble que les troubles du fonctionnement pancréatique d'abord conditionnés par la thyrotoxicose deviennent par la suite autonomes parce que le « dysfonctionnement du pancréas s'est désormais organisé ».

Cette conception amenait Gilbert-Dreyfus à admettre que chez le Basedowien, le diabète est constituée par 2 éléments :

1^o un élément qui est sous la dépendance directe de la thyroïde et dont l'évolution est celle de

l'hyperthyroïdie et de ses poussées hypersécrétoires.

2^o un élément autonome, devenu indépendant, qui n'est pas amélioré par le traitement du goitre exophtalmique et qui peut même persister après la guérison de ce dernier.

Cette distinction permettrait d'expliquer (dans l'observation citée) l'influence peu marquée de l'iode sur le diabète dont un élément est seul amélioré, tandis que l'autre persiste sans rapport avec l'affection thyroïdienne.

Quoi qu'il en soit, pour conclure on peut dire que « l'action du corps thyroïde, lorsqu'elle est excessive, s'exerce dans le sens de l'hyperglycémie et du défaut d'utilisation des hydrates de carbone. Le trouble glycorégulateur ne résulte pas exclusivement de l'hyperthyroïdie et il y a au fond de cette association morbide un véritable diabète d'origine pancréatique, comme dans les cas ordinaires » (M. Labbé). Ce diabète se présente avec divers degrés de gravité et est amélioré par l'insuline et le régime. Mais en même temps, il subit l'influence de l'hyperthyroïdie qui sans pouvoir le créer à elle seule est susceptible de l'aggraver, de lui faire subir des poussées, de le rendre moins sensible au traitement. Celui-ci n'est plus capable de le guérir que si on lui associe la cure de la maladie de Basedow.

Recherches cliniques et expérimentales.

Pour essayer d'avoir une notion du mécanisme d'action de l'hyperfonctionnement thyroïdien sur le métabolisme des hydrates de carbone, on s'est adressé à divers faits cliniques ou expérimentaux. Mais, les uns et les autres mènent à des conclusions souvent contradictoires.

Ainsi Bécclère, Notthaft, V. Noorden, Sénator ont vu apparaître de la glycosurie après un traitement thyroïdien. Dans un cas analogue, Muller a vu un diabète grave qui se termina par la mort dans le coma.

Ewald a vu survenir un diabète chez un myxœdémateux, après opothérapie thyroïdienne, la glycosurie cessant avec cette médication, s'aggravant avec sa reprise, disparaissant après suppression définitive de la thérapeutique et revenant finalement par la suite pour s'installer définitivement. De tels exemples paraissent prouver « l'action diabétogène de l'hyperthyroïdisation » (M. Labbé).

Mais, pour obtenir de pareils résultats, il faut employer le corps thyroïde à haute dose et même dans ces conditions, on a pu améliorer des diabé-

tiques par un traitement thyroïdien (Blachstein, Claisse, Gordon, Branthomme, Lépine).

Les résultats expérimentaux n'ont pas permis non plus de trancher nettement la question. On admet généralement que la sécrétion du corps thyroïde inhibe le pancréas, directement ou par l'intermédiaire du système chromaffine (Falta); que d'autre part, elle élève la glycémie et favorise l'issue du glycogène hors du foie. Elle serait, pour certains, antagoniste de la sécrétion pancréatique qui, elle, abaisse la glycémie et favorise la fixation du glycogène dans le foie.

Cette hypothèse semble confirmée par plusieurs expériences : Burn, Marks, Bodanski ont montré que l'administration de préparations thyroïdiennes aux animaux rend leur foie moins capable de retenir le glycogène.

D'autre part « l'injection intraveineuse de glycose à un lapin provoque une réaction d'hyperglycémie ; si cette injection est faite à un lapin traité par l'extrait thyroïde, la réaction d'hyperglycémie se fait en deux temps ; au moment où la glycémie redescend vers la normale, il se produit une nouvelle poussée d'hyperglycémie que l'on attribue à la libération du glycogène du foie. Si l'on prolonge plus de 10 jours le traitement par l'extrait thyroïdien, la réserve de glycogène du foie est épuisée et la mort survient après des convulsions ».

L'administration d'insuline, par l'abaissement du

taux de la glycémie qu'elle produit, entraîne aussi l'issue de glycogène du foie, appelé à rétablir la concentration normale. Et si par la section des splanchniques, on empêche la production de ce mécanisme de libération du glycogène, une dose d'insuline auparavant sans danger entraîne une hypoglycémie grave.

Si on pratique l'injection d'une dose d'insuline habituellement bien tolérée, après thyroïdectomie, on peut aussi déclencher une hypoglycémie grave.

Tous les auteurs ne sont pourtant pas d'accord. On peut citer Lorand, Mac Callum, Lusk, Massaglia, Alton, qui, par l'administration de corps thyroïde à des animaux dépancréatés, n'ont obtenu que des résultats contradictoires.

Richardson, Lévine et du Bois ont même trouvé apparemment normale, la réserve de glycogène chez deux Basedowiens.

Bien d'autres recherches cliniques et expérimentales ont été faites. Leurs auteurs ont constaté tantôt que l'hypo ou l'hyperthyroïdisation facilitent la combustion des hydrates de carbone et tantôt qu'elles diminuent cette capacité de combustion.

Eppinger trouve que l'ablation du corps thyroïde, comme le myxœdème spontané, favorise en général le pouvoir d'assimilation pour les sucres.

Chez le lapin éthyroïdé, on obtient difficilement de la glycosurie (Garnier et Schulmann).

Chez certains myxœdémateux, le pouvoir d'assimilation pour les sucres diminue et même le glycose

apparaît dans les urines spontanément ou après injection d'adrénaline (Osler, Falta, Gordon, Apert, Parisot, Lœwy, Pick).

La thyroïdectomie favorise parfois la glycosurie (Hirsch, Kulz et Falkentey, Franck, Underhill et Hilditch).

Cependant il semble que beaucoup plus fréquemment, on observe de la glycosurie, après opothérapie thyroïdienne à doses plus ou moins fortes, chez les sujets normaux ou myxœdémateux. Les résultats sont identiques chez l'animal (Kulz, King, Dale-James, Medinger, Georgikovsky, Porgès).

M. Labbé et Vitry (1909) observent un plus grand pouvoir de fixation du glucose, chez une série de lapins soumis à l'opothérapie thyroïdienne que chez une autre série d'éthyroïdés.

Depuis lors, pourtant, M. Labbé et P. Renault ont montré que l'injection sous-cutanée d'extrait thyroïdien, à l'homme ou à l'animal, provoque constamment de l'hyperglycémie.

Garnier a remarqué que la glycosurie obtenue par injection d'adrénaline est favorisée par une injection thyroïdienne concomitante. Et, malgré la grande diversité des résultats obtenus par les divers expérimentateurs, il semble bien qu'en général l'hyperthyroïdisme expérimental comme l'hyperthyroïdisme clinique favorise l'élévation de la glycémie et l'apparition de glycosurie. Si dans beaucoup de travaux concernant l'insuffisance thyroï-

dienne, le retentissement sur la glycorégulation a été trouvé si variable, cela est peut-être dû à la variabilité des doses employées et des susceptibilités individuelles (Gilbert-Dreyfus).

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

« Un certain nombre de raisons d'ordre clinique ou expérimental inclinent à faire croire que le corps thyroïde joue un rôle dans le métabolisme des hydrates de carbone (M. Labbé). »

On a recherché, au cours de l'hyperthyroïdie, les modifications du taux de la glycémie à jeun, de la glycémie alimentaire, du seuil rénal d'excrétion du sucre, la glycosurie spontanée, les résultats de l'épreuve de Goëtsch. Mais, c'est surtout la pratique des épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquées qui a confirmé l'existence de troubles de la glycorégulation chez les Basedowiens.

Pour réaliser l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, M. Labbé et Nepveux font ingérer au sujet 50 gr. de glycose anhydre. Puis, ils pratiquent de fréquentes prises de sang et des dosages répétés du sucre sanguin. Les résultats sont inscrits sous forme de courbe qui indique les variations de la glycémie dans le temps. On mesure la flèche, la durée et l'aire du triangle d'hyperglycémie évaluée en centimètres carrés.

Employant cette technique, M. Labbé et Nep-

veux ont trouvé chez des Basedowiens une hyper-réaction au glucose comme le montrent les chiffres suivants : une flèche moyenne de 0,80 à 1,33, une durée moyenne de 2 h. $\frac{1}{4}$ à 3 h. $\frac{1}{4}$ et une aire moyenne de 0,81 à 3,87 (1,75).

Ces résultats correspondent à des sujets présentant de l'hyperthyroïdisme à des degrés divers. Le trouble de la glycorégulation n'est donc pas en rapport avec le degré de la toxicose.

Il faut que le métabolisme basal soit nettement supérieur à la normale, pour que la courbe soit sensiblement différente de celle que l'on obtient chez le sujet normal et c'est surtout 2 heures environ après le début de l'expérience que le chiffre obtenu est sensiblement exagéré (Cardona, Camps et Carrasco-Formiguera).

Cette épreuve de l'hyperglycémie provoquée chez les Basedowiens n'est pas pathognomonique, puisque les résultats sont les mêmes chez les hépatiques, certains obèses, etc., mais elle n'en constitue pas moins un élément qui, avec le métabolisme basal, peut être important pour le diagnostic des états d'hyperthyroïdie. Son existence ne permet cependant pas d'affirmer l'hyperthyroïdie.

De plus l'excitation du sympathique ne troublant probablement pas la glycorégulation, l'épreuve permet même de distinguer syndromes Basedowien et para-Basedowien.

Dans le service du professeur Marcel Labbé, Gilbert-Dreyfus a pratiqué la réaction chez des

malades atteints de goitre exophtalmique et a réuni les résultats obtenus dans le tableau ci-contre.

Récemment encore dans le service de clinique du professeur Marcel Labbé, Gilbert-Dreyfus, P. Uhry et Jaeger, après avoir fait ingérer 50 gr. de glycose à 6 Basedowiens ont obtenu les chiffres suivants : (aire d'hyperglycémie évaluée en cm^2).

Gué	0,76
Lem	1,62
Leb.....	1,40
Peo.....	1,90
Coig	0,75
Bag.....	0,69

Ainsi dans presque tous les cas l'épreuve a été positive, l'exagération de la réaction au glycose manifeste, ce qui prouve bien l'existence d'un trouble quasi-constant de la glycorégulation chez les Basedowiens (M. Labbé).

Epreuve d'hypoglycémie provoquée.

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée consiste à injecter en intra-veineuse, 12 unités cliniques d'insuline. Le sujet étant à jeun depuis au moins 12 heures, au repos et dans des conditions physiologiques normales, on pratique l'injection après avoir déterminé la glycémie initiale à jeun (moyenne de deux prélèvements). Puis, on détermine la valeur de la glycémie de 18 prélèvements de sang par piqûre de la pulpe du doigt, pendant 2 heures $\frac{3}{4}$:

9 prises échelonnées de 5 en 5 minutes

4 — 10 en 10 —

5 — 15 en 15 —

On construit une courbe en portant en ordonnées les variations de la glycémie en centigrammes pour 1.000 et en abscisses les temps en minutes.

On appelle flèche, la différence entre le niveau de la glycémie initiale et celui de la glycémie la plus basse.

On appelle index d'assimilation le quotient de l'abaissement en pour cent de la glycémie initiale par la durée.

L'aire d'hypoglycémie totale est la surface comprise entre la courbe obtenue et une ligne horizontale passant par le point qui indique la valeur de la glycémie initiale.

Dans le service du professeur M. Labbé, Gilbert-Dreyfus, P. Uhry et Jaeger ont pratiqué chez six basedowiens, l'épreuve d'hypoglycémie provoquée. Trois autres malades étudiés antérieurement par Escalier et Uhry ont été joints aux premiers. Les résultats obtenus ont été les suivants :

	Glycémie		Flèche	Abaissement de la glycémie en %	Index	Aire de l'hypoglycémie
	à jeun	minima				
Gué. ...	1,33	0,36	0,97	73	0,76	1,14
Lem. . .	0,86	0,40	0,46	53,4	2,67	0,30
Leb. . .	0,87	0,29	0,58	66	1,65	0,58
Peo. . .	1,03	0,16	0,87	84,5	3,38	0,90
Coig. . .	1,08	0,44	0,64	59,2	0,78	?
Bag. . .	0,89	0,44	0,51	57,3	1,91	0,53
Mik. . .	1,11	0,37	0,74	66,6	3,33	0,925
Bir.	1,02	0,38	0,64	62,7	2,09	?
Dup. . .	0,94	0,27	0,67	71,2	2,37	1,226

Les chiffres de ce tableau indiquent :

1^o Un abaissement en pour cent dont la moyenne 65,9 % est supérieure à la moyenne normale (49 %) ;

2^o Une aire d'hypoglycémie également supérieure à la normale lorsqu'elle est calculable (0 cq. 80 en moyenne au lieu de 0 cq. 424).

3^o Un index d'assimilation (auteurs scandi-

naves) très augmenté (moyenne de 2,10 au lieu de 1,58).

L'épreuve a provoqué souvent l'apparition de petits signes d'insulinisme : sueurs, lipothymies, palpitations et même chez un des sujets les réactions furent si importantes que l'épreuve dut être cessée et qu'il fallut administrer du sucre au malade.

En résumé, « l'abaissement de la glycémie après injection d'insuline s'est montré exagéré de même que l'élévation de la glycémie obtenue par ingestion de glycose ». Cette sensibilité accrue au glycose et à l'insuline, qui se retrouve d'ailleurs également au cours du diabète sucré, du diabète insipide, chez les hépatiques, les obèses, etc., prouve la fréquence et l'importance des perturbations de l'équilibre glycorégulateur chez les hyperthyroïdiens.

Mais cette donnée nouvelle ne permet pas encore de préciser l'explication du phénomène.

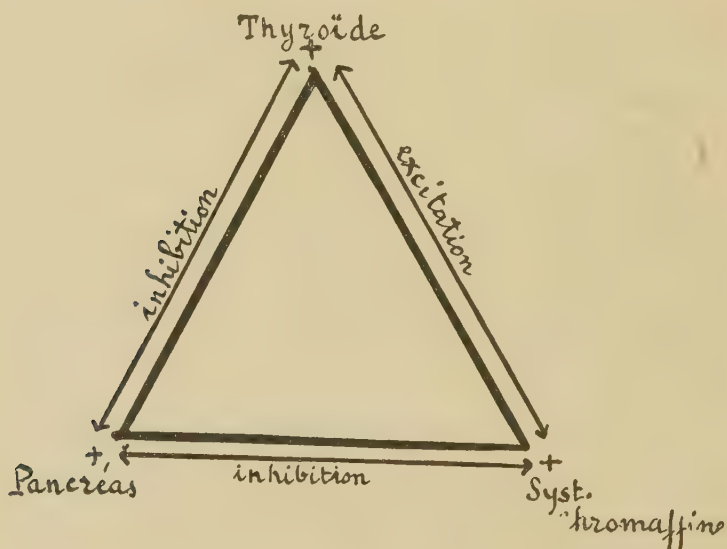
Mécanisme du retentissement thyro-pancréatique.

Qu'il s'agisse de diabète ou de troubles du métabolisme des hydrates de carbone décelables seulement par les épreuves d'hyper et d'hypoglycémie provoquées, il est incontestable que le syndrome hyperthyroïdien s'accompagne en général d'altération de la régulation glycémique. Mais, le processus par lequel la glande thyroïde modifie le métabolisme des hydrates de carbone est encore assez obscur.

Faut-il avec Eppinger, Falta et Rudinger admettre une interr réaction glandulaire entre la thyroïde, le pancréas et le système chromaffine selon le schéma qu'ils ont donné ?

Falta pense que l'insuffisance pancréatique interne résulterait à la longue de la dépense exagérée d'insuline provoquée par l'augmentation du métabolisme basal. Sous l'influence de la glande thyroïde le foie serait empêché d'accumuler du glycose sous forme de glycogène. Le pancréas se trouve ainsi surmené et s'il ne possède pas la marge de capacité fonctionnelle voulue, il en résulte de

l'hyperglycémie. Avec cette théorie on devrait s'attendre à ce que les conditions normales du métabolisme hydrocarboné se rétablissent quand la capacité fonctionnelle de la thyroïde se trouve diminuée, par exemple par la thyroïdectomie. Le fait qu'il n'en est pas toujours ainsi demande une explication. Falta incrimine des lésions latentes du pancréas.



Comme l'anomalie persistante du métabolisme se rencontre dans les cas où les troubles thyroïdiens ont duré le plus longtemps, Andersen admet plutôt que les cellules endocrines du pancréas sont lésées sous l'influence de l'action prolongée de l'hypersécrétion thyroïdienne, peut-être par le surmenage continu qui leur est imposé.

Popper et Hirschhorn pensent que l'action du

corps thyroïde sur le métabolisme du glycose dépend non seulement du degré de la thyrotoxicose, mais aussi en partie de la taille du goitre. Ils étudient la courbe du sucre sanguin obtenue chez des goitreux hyperthyroïdiens ou non hyperthyroïdiens, après ingestion de sucre. Ils font prendre à leurs malades 2 fois 50 gr. de « dextrose » à un intervalle de 1 heure 1/2. Ils pensent que cette modification de l'épreuve d'hyperglycémie habituelle, par Staub et Trangott, augmente la sensibilité de la réaction et donne une idée plus nette du trouble du métabolisme des hydrates de carbone. Ce trouble, retrouvé chez la plupart des sujets, existait dans les cas de goitre simple presque aussi souvent que dans ceux de goitre exophtalmique (M. Labbé, V. Norden, Gardiner Hill, Brett et Forrest-Smith ne l'ont pas constaté).

Etudiant ensuite les modifications apportées au trouble glycorégulateur par la thyroïdectomie, Popper et Hirschhorn ont montré que le trouble allait progressivement en s'atténuant et ne disparaissait pas immédiatement après l'opération (mais les résultats des opérations pouvaient être plus ou moins heureux). Ils émettent donc des doutes sur le rôle personnel du corps thyroïde, contrairement à Elwald, von Norden, Strauss. La taille du goitre leur a paru exercer une action plus importante. Ils admettent l'existence d'une « fonction de la thyroïde distincte de la fonction métabolique ». Cette influence ne s'exercerait pas sur le

pancréas, mais probablement sur le métabolisme intermédiaire du glucose dans le foie. Et cette action se ferait par l'intermédiaire du système nerveux végétatif : les auteurs ont en effet vu que des injections hypodermiques d'ergotamine et d'atropine ont ramené à la normale les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, chez un goitreux.

Popper et Hirschhorn admettent que le trouble du métabolisme des hydrates de carbone dépend à la fois de la thyrotoxicose et de l'augmentation de la quantité de parenchyme thyroïdien. Le trouble constaté serait la somme de ces deux facteurs, l'un dominant chez le Basedowien, l'autre chez le goitreux simple, mais le résultat total serait à peu près le même.

Hirschberger, après avoir pratiqué l'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez ses malades, conclut que le trouble du métabolisme des hydrates de carbone observé résulte d'une production moindre d'insuline et de ce fait d'une mobilisation plus importante de glycogène hépatique. Le trouble serait réversible.

Charvat, qui soutient que l'association diabète-Basedow n'est qu'accidentelle et résulte d'un hasard de rencontre des deux affections chez un même sujet, pense qu'il n'y a pas d'antagonisme direct entre pancréas et corps thyroïde comme le veut Falta. La fonction interne du pancréas n'est pas touchée, au moins au début, dit-il. Chez les

hyperthyroïdiens, on constate une différence plus importante que chez les sujets normaux entre la glycémie artérielle et veineuse (au début de l'expérience c'est à-dire avant que la production d'insuline soit suffisante). Il semble donc que la fixation autonome du sucre par les tissus est très bonne et même meilleure que chez les individus normaux contrairement à ce qui se passe pour le diabète.

Après un laps de temps, lorsque l'insuline déchargée par réflexe agit et provoque la chute du sucre sanguin, la fixation du glucose dans les tissus a diminué, de sorte que le sucre artériel a passé facilement dans le sang veineux. En même temps, la glycosurie s'est manifestée. Charvat explique ces faits par une perturbation de la formation du glycogène : l'hyperthyroïdien requiert une quantité notable de sucre qu'il absorbe aussitôt, mais il y a difficulté de la mise en réserve du glycogène. Le foie n'est pas à même de retenir le sucre absorbé, de le transformer en glycogène, de le mettre en dépôt, mais il le décharge rapidement et immédiatement dans la circulation.

Il n'est pas possible de donner une conclusion aux recherches. Peut-être faut-il chercher une explication en distinguant après M. Labbé, Basedow et para-Basedow et il y aurait intérêt à étudier le trouble de la glycorégulation chez les parabasedowiens.

Mais, on peut dire que « le mécanisme de l'action du corps thyroïde dans la combustion du sucre est probablement plus complexe que nous ne l'imaginons. » (Marcel Labbé).

Thérapeutique.

Etant donné la légèreté du trouble glycorégulateur décélé chez la plupart des Basedowiens, sa constatation n'indique pas un traitement spécial. Tout au plus, il pourra être utile dans certains cas de réduire globalement le régime alimentaire chez les malades qui entrent dans le cadre du para-diabète. Par contre, lorsque le goitre exophtalmique est associé à un diabète vrai, on devra associer à la cure iodée, aux rayons X ou à l'intervention chirurgicale, un régime plus ou moins pauvre en hydrocarbonés et des doses d'insuline plus ou moins importantes selon la gravité du diabète. Le traitement du goitre peut en effet améliorer le diabète, mais ne le guérit jamais complètement.

Conclusions.

1^o L'association de troubles de la glycorégulation au goitre exophtalmique est fréquente ;

2^o Ces troubles sont nettement extériorisés par les épreuves d'hyperglycémie provoquée et d'hypoglycémie provoquée ;

3^o Les résultats, un peu paradoxaux en apparence, montrent l'existence, chez le Basedowien, d'une hyperréaction au glucose et à l'insuline ;

4^o La pathogénie de ces troubles n'est pas éclaircie malgré les différentes théories proposées ;

5^o Au cours de la maladie de Basedow, le simple trouble glycorégulateur ne comporte pas de thérapeutique particulière ; mais le traitement de l'hyperthyroïdie (iodothérapie, rayons X ou mieux thérapeutique chirurgicale) devra, en cas de diabète associé, être combiné à la diététique et à l'insulinothérapie.

Vu : le Président de la thèse,
LABBÉ.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN (W. T.). — Studies on blood sugar and glycosuria in exophthalmic goiter. *Acta méd. scand.*, supplém. 54, p. 1-206, 1933.
- ANDRUS (E. C.). — Hyperthyroidism and diabetes mellitus. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, n° 50, p. 383-393, juin 1932.
- BARANOFF (V. G.). — Influence of thyroid gland on regulation of sugar in blood. *Arch. biol. Nank.*, 30, p. 603-608, 1930.
- BARRAL (Ph.) et PONTIUS. — Poussée aiguë d'hyperthyroïdisme apparue chez une basedowienne traitée par l'insuline pour brûlures. *Congrès franç. de Méd. Liège*, 1930.
- BERNARD (L.) et SALOMON. — Diabète et tub. chez une goitreuse légèrement basedowienne. *Soc. Méd. des Hôp.*, juillet 1924.
- BODANSKI. — Insuline hypoglycémie normal in sheep and antagonist effects of thyroxine and insulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, t. XXI, p. 46, 1923.
- CALVERT. — Traitement du g. exophthal. par l'insuline. *British med. j.*, p. 834, 1924.
- CARDONA, CAMPS et CARRASCO-FORMIGUERA. — Métabol. du glucose dans l'hyperthyroïdie. Epreuve de l'hyperglycémie provoquée dans l'hyperthyroïdie clinique. *Soc. de Biol.*, 27 mai 1929 et 7 mars 1930.
- CARRASCO-FORMIGUERA. — Diabète et hyperthyroïdisme,

- Fréquence. Diagnostic et traitement. *Congrès franç. de Méd. Liège*, 1930.
- CHARVAT (Josef). — Problème de la glycorégulation chez les hyperthyroïdiens. *Congrès franç. de Méd. Liège*, 1930.
- CLAUDE. — Quelques constatations biologiques dans la maladie de Basedow. *J. méd. français*, juillet 1920.
- DAVIS (J. W.). — Diabetes and hyperthyroidism. *South. med. et surg.*, n° 94, p. 159, mars 1932.
- DENIS, AUB, MINOT. — La glycémie dans l'hyperthyroïdisme. *Arch. Int. méd.*, p. 964, octobre 1917.
- DYAS. — Hyperthyroïdie et diabète sucré. *Surg. cl. N. Am. Philad.*, p. 935, 1926.
- EITEL (H.) et LOESER (A.). — Anterior lobe of pituitary gland, thyroid gland and carbohydrate metabolism of liver. *Internat. clin.*, n° 2, p. 66-86, juin 1934.
- ELMER (W.) et PTASZEK (L.). — L'influence de l'insuline sur l'évolution du g. exophtalmique compliqué de diabète sucré. *Soc. polonaise de Biologie*, 4 mars 1929.
- EPPINGER, FALTA et RUDINGER. — *Z. Klin. Med.*, Bd. 66, 1908.
- ESCALIER. — Tests biologiques dans le diagnostic des états thyroïdiens. *Pratique méd. française*, avril 1927.
- ESCALIER et P. UHRY. — L'hypoglycémie insulinique chez les sujets normaux. *La Médecine*, p. 530, 1931.
- FALTA. — Système endocrinien dans la pathologie et la thérapie du diabète (discussion). *Medizin. Klin.*, n° 1, p. 10, 4 janvier 1935.
- FIESSINGER (N.). — La régulation glycémique. *Journ. de Méd. et de Chirurg. pratiques*, 10 janvier 1934.
- FITZ (R.). — Rapports entre l'hyperthyroïdisme et le

diabète sucré. *Arch. of Int. Méd. Chicago*, n° 3, mars 1921.

FRAZIER (C. H.) et NORTH (J. P.). — Hyperthyroidism and carbohydrate metabolism. *Tr. Am. A. Study Goiter*, p. 203-209, 1933.

GABRIELLI (S.). — Recherches sur le comportement de la glycorégulation dans la maladie de Basedow ; effets immédiats et lointains du traitement chirurgical. *Giornale Ven. di Sc. med.*, n° 1, juillet 1934.

GASTAUD. — Le diabète dans le syndrome basedowien. *Thèse Paris*, 1913.

GILBERT-DREYFUS. — L'hyperthyroïdisme et son traitement. *Thèse Paris*, 1930, n° 40.

GILBERT-DREYFUS, UHRY (P.) et JAEGER (L.). — Les troubles de la glycorégulation chez les hyperthyroïdiens. *La Médecine*, n° 10, juillet 1934.

GINSBERG (A. M.). — Diabetes mellitus and hyperthyroidism ; with report of 9 cases. *Endocrinology*, n° 15, p. 225-233, octobre 1931.

GOTTA (H.) et YRIART (M.). — Hyperthyroïdisme et métabolisme du glucose. *Soc. de Biol.*, n° 113, p. 454-456, 1933.

GOTTLIEB (R.). — Etude du sang au cours de l'hyperthyroïdisme. *J. Lab. et Clin. méd.*, n° 19, p. 371-379, janv. 1934.

GRAFE. — Le corps thyroïde et le métabolisme des hydrates de carbone. *Deutsche med. Wchnschr.*, n° 59, p. 1741-1742, nov. 1933.

— Système endocrinien et diabète. *Medizin. Klin.*, n° 2, p. 41, 11 janv. 1935.

GULLIGAN, ABRAMS, STERN. — Métabolisme hydrocarboné dans l'hypothyroïdisme produit par thyroïdectomie totale. *Am. j. of the med. Sciences Philad.*, n° 6, p. 790-796, déc. 1934.

- HATLEHOL (R.). — Carbohydrate metabolism in thyrotoxicosis. *Acta med. scandin.*, n° 77, p. 558-604, 1932.
- HILLS, SHARPE et GAY. — Diabète sucré et hyperthyroïdie : 1 observation. *Bull. of the Johns Hopk. Hosp.*, n° 3, sept. 1934.
- HIRSCHBERGER. — Zuckerbelastungen bei Hyperthyreosen nach dem Prinzip von Staub und Trangote. *Munch. Medizin. Wochens.*, n° 21, mai 1933.
- HOLMAN (E. F.). — Hypoglycemia in Exophthalmic goiter. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, n° 34, p. 69-70, fév. 1923.
- HOLST. — Altération du pancréas dans la maladie de Basedow. *Schweitz med. Woch.*, 14 juin 1923 et *Acta chirurg. scandin.*, p. 385, 1927.
- JOHN. — Métabol. des hydrates de carbone dans l'hyperthyroïdie. *Endocrinology*, p. 497-581, déc. 1927.
- Hyperthyr. showing carbohydrate metabolism disturbances : 10 years study and follow up of cases. *J. A. M. A.*, n° 99, p. 620-627, août 1932.
- JONAS (L.). — Cutaneous venous blood sugar difference in normal males and females and thyroid disease. *J. Clin. Investig.*, p. 139-141, janv. 1933.
- JONAS (V.) et POSTRANECKYO. — Métabolisme des H de C dans le goitre exophtal. *Casop. lék. cesk.*, 8, 15, 22 et 29 déc. 1933.
- JOSLIN et LAHEY. — Diabète et hyperthyroïdisme. *Am. J. of Méd.*, juillet 1928 ; *Presse méd.*, 21 oct. 1928 et *Annals of Surgery*, n° 4, p. 429, oct. 1934.
- KLEINER et FRENREISZ. — Analyse du sang dans l'hyperthyroïdie. *Orvosi hetilap.*, n° 4, janv. 1935.
- KRAMER (P.). — Zür Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels bei morbus Basedowi. *Z. f. K. Medizin*, n° 121, p. 472-475, 1932.
- KRAUS et LUDWIG. — *Wiener Klinische Woch.*, 1896.

- KUGELMANN. — Les troubles du métabol. des H de C produits par le g. exoph. *Klin. Wchnschr.*, n° 9, p. 1533-1534, août 1930.
- LA BARRE (J.). — Les états hypoglycémiques. *Congrès français de Méd.* Québec, 1934.
- LABBÉ (M.). — Diabète et goitre exophtalmique. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, nov. 1919 et *Annales de Méd.*, n° 7, p. 95, 1920.
- Diabète sucré et goitre exophtalmique. *Prat. Méd. française*, n° 13, p. 571-585, août 1932.
- LABBÉ (M.) et VITRY. — Action du c. thyroïde sur le métabol. du glucose. *Soc. de Biol.*, 12 avril 1919.
- LABBÉ (M.), LABBÉ (H.) et NEPVEUX (F.). — L'hyperglycémie provoquée chez les Basedowiens. *Soc. de Biol.*, 13 mai 1922.
- LABBÉ (M.) et GILBERT-DREYFUS. — Diabète et g. exopht. associés. *Soc. méd. des Hôp. Paris*, nov. 1929.
- Diabète et maladie de Basedow associés. *Paris médical*, 4 mai 1929.
- LABBÉ (M.), AZERAD, GILBERT-DREYFUS. — Etude clinique des hyperthyroïdies. *Rapport au XXI^e Congrès franç. de Méd. Liège*, 1930.
- LABBÉ (M.), ESCALIER (H.), UHRY (P.). — L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intra-veineuse d'insuline au cours d'états endocriniens. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 nov. 1933.
- LABBÉ (M.) et BOULIN (R.). — Les états d'hypoglycémie en clinique. *Congrès franç. de Méd. XXIII^e session*. Québec, 1934.
- MAC CASKEY. — Métabol. basal et hyperglycémie dans l'hyperthyroïdie. *J. A. M. A.*, 5 juillet 1919.
- MAGER (A.). — Alimentary hyperglycemia in exophtalmic goiter and thyrotoxicosis. *Ztschr. f. Klin. Med.*, n° 121, p. 465-471, 1932.

- MERKLEN, WOLFF et KAYSER. — Hyperthyr. et diabète. *Soc. méd. des Hôp. Paris*, octobre 1924.
- MOLFINO (F.). — Le métabolisme des H. de C. au cours du g. exophthalm. *Arch. per le sc. med.*, p. 299-318, juin 1931.
- O'DAY. — Diabète associé au g. toxique. *N.-Y. med. journ.*, 8 mai 1920 et *Surg. gyn. et obst.*, p. 206, 1916.
- PARISOT. — Glycosurie dans la maladie de Based. *Progrès méd.*, avril 1910.
- PECCO (R.). — Effets de la glande thyroïde sur la glycémie. Modifications après thyroïdectomie. *Gior. med. dell'Alto Adige*, n° 2, p. 652-663, sept. 1930.
- POPPER et HIRSCHHORN. — Corps thyroïde et métabolisme des H. de C. *Archiv für Klin. Chirurg.*, 1932, Bd 169 et *Klin. Wochensch.*, nos 16 et 23, 1931, n° 9, 1923.
- RENAULT (P.). — Action des extraits endocriniens sur la glycorégulation. *Thèse Paris*, 1927.
- RABINOWITCH (I. M.). — Hyperthyroidism, glycosuria and its clinical significance. *Ann. Int. Méd.*, n° 4, p. 881-896, fév. 1931.
- SAINTON, SCHULMANN et BEZANÇON (J.). — La glycémie chez les basedowiens. *Presse méd.*, n° XXIX, p. 735-738, 1921.
- La glycémie et l'hyperglycémie provoquée chez les sujets atteints de g. exoph. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, p. 1298, 1921.
- SENDRAIL (M.). — L'étude de la glycorégulation par le test de tolérance à l'insuline. *C. R. de la Soc. de Biol.*, n° 99, p. 1901, 3 déc. 1928.
- L'étude des tests dans les syndromes basedowiens et parabasedowiens. *J. méd. français*, n° 23, p. 101-108, mars 1934.
- SHPINER (L. B.). — Increased metabolism only one factor

in production and maintenance of hyperglycemia and glycosuria in experimental hyperthyroidism. *An. Journ. Physiol.*, p. 672-678, avril 1930.

SLOSSE (J.) et MOOR (P. de). — Goitre exophtalmique et diabète. *Bruxelles méd.*, p. 1093-1101, 24 juillet 1932.

UNDERHILL et HILDITCH. — Métabolisme des H. de C. et thyroïde. *Am. J. Physiol.*, p. 66, 1909.

VETTORI (D.). — La glicemia nel morbo di Flajani-Basedow. *Riv. di clin. Med.*, n° 32, p. 201-207, mars 1931.

WILDER — Hyperthyroidisme, myxœdème et diabète. *Arch. Int. Méd.*, 15 déc. 1926.

WILDER, FORSTER et PEMBERTON (J. de). — Total thyroidectomy in diabetes mellitus. *Proc. Staff. meet. Mayo clin.*, p. 720-724, nov. 1933 et *Endocrinology*, n° 4, juillet 1934.

WILLIAMSON. — Malad. de Basedow et diabète. *Lancet*, 6 sept. 1919.

YRIART (H.) et GOTTA (H.). — Le métabolisme du glucose au cours de l'hyperthyroïdie. *Rev. Soc. argent. de Biol.*, n° 8, p. 604-649, oct.-nov. 1932.

ZUNZ (E.). — Régulation de la glycémie et relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. *Trav. Inst. de Thérap.*, art. 1, n° 24, p. 1-4, 1932.

ZUNZ (E.) et LA BARRE (J.). — Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas ; la méthode d'anastomose pancréatico-jugulaire comme procédé d'évaluation des variations de l'insulino-sécrétion. *Arch. internat. de Physiol.*, n° 37, p. 202-214, 15 oct. 1933.

